

# Carcinoid tumorok

Rácz Károly

A carcinoid tumorok ritka daganatok; hagyományos osztályozásuk alapján három alcsoportba sorolhatók, az előbél, a középbél és az utóbél carcinoid tumoraira. Neuroendokrin sejt eredetük és hasonló szövettani sajátosságaik ellenére a különböző lokalizációjú carcinoid tumorok molekuláris háttere, patogenezise, a betegséghez társuló klinikai tünetek, a diagnosztika és terápia lehetőségei, valamint a betegség prognózisa lényegesen különbözhet. Bár a carcinoid tumorok diagnózisához érzékeny biokémiai markerek (a szérumban kromogranin A-koncentrációja, az 5-hidroxi-indolecetsav mennyisége a 24 órán át gyűjtött vizeletben) és lokalizációs módszerek (szomatostatinreceptor-szcintigráfia, pozitron-emissziós tomográfia) állnak rendelkezésre, a daganatokat javarészt a betegség előrehaladott stádiumában ismerik fel. A betegek jelentős részénél az előrehaladott stádium, a távoli metastázisok miatt sebészi módszerekkel nem érhető el teljes gyógyulás, azonban ezekben az esetekben is számításba kell venni a daganat megkisebbitésének sebészi lehetőségeit. A carcinoid tumorokhoz társuló klinikai tünetek kezelésének jelenleg leghatásosabb eszközei a szomatostatinanalóg készítmények (octreotid, lanreotid); a tünetek megszüntetésén vagy enyhítésén kívül tumorgátló hatásuk révén akár hosszú éveken keresztül stabilizálhatják a tumorok növekedését, illetve ritkán daganatregressziót válthatnak ki. Napjainkban radioaktív izotóppal jelölt szomatostatinanalógokkal folynak klinikai vizsgálatok, amelyek a carcinoid tumoros betegek számára új terápiás lehetőséget kínálnak.

**carcinoid tumorok, előbél-carcinoid, középbél-carcinoid, utóbél-carcinoid, kromogranin A, 5-hidroxi-indolecetsav, szomatostatinanalógok, szomatostatinreceptor-szcintigráfia**

## CARCINOID TUMORS

Carcinoid tumors are rare neoplasms: they are traditionally divided into three subgroups (foregut, midgut and hindgut tumors). Despite their neuroendocrine cell origin and the similarities in their histological structure, the molecular background, pathogenesis, clinical features, diagnostic and therapeutic procedures, as well as the prognosis of carcinoid tumors located at different sites may be highly variable. Although sensitive biochemical markers (serum chromogranin A concentration, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion) and localization methods (somatostatin receptor scintigraphy, positron emission tomography) are available, a considerable number of patients are only diagnosed at the late stages of the disease. When surgical cure is not obtainable such as in cases with advanced metastatic disease, surgical procedures to reduce tumoral tissue should be still considered. At present, the most effective drugs for the symptomatic treatment of carcinoid tumors are somatostatin analogues (octreotide, lanreotide). In addition to their beneficial effect on clinical symptoms they may stabilize tumor growth for many years and rarely, tumor regression is produced. Radioisotope-labelled somatostatin analogues are presently under clinical evaluation, which may offer new therapeutic means for patients with carcinoid tumors.

**carcinoid tumors, foregut carcinoid, midgut carcinoid, hindgut carcinoid, chromogranin A, 5-hydroxyindoleacetic acid, somatostatin analogues, somatostatin receptor scintigraphy**

dr. Rácz Károly (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem,  
Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University,  
Faculty of Medicine, 2nd Department of Medicine;  
H-1088 Budapest, Szentkirályi u. 46. E-mail: racz@bel2.sote.hu

Érkezett: 2004. augusztus 24. Elfogadva: 2004. november 15.

A carcinoid tumorok jellegzetes szövettani sajátosságokkal rendelkező daganatok, amelyekre rendszerint hosszú klinikai kórlefolyás és a daganatok hormontermelő tulajdonságaitól függő klinikai tünetek jellemzőek. A gyomor-bél rendszerben, a hasnyálmirigyben, a tüdőben és egyéb szervekben jelen lévő neuroendokrin sejtekből származnak. Jelentős részük a gyomor-bél rendszerben és a hasnyálmirigyben nagy számban előforduló enterokromaffin (EC) sejtekből ered, amelyek jellegzetes intracitoplazmás granulumokat tartalmaznak. Ezeket az endokrin sejteket kezdetben neuroectodermális eredetűnek gondolták, és a sejtek biokémiai sajátosságainak megismerése vezetett az úgynevezett APUD rendszer (amine precursor uptake and decarboxylation; aminprekursor-felvételre és -dekarboxilációra képes sejtek) koncepciójának kidolgozásához (1). Mai nézet szerint azonban az emésztőrendszer endokrin sejtjei nemcsak neuroectodermális, hanem mesodermális és ectodermális eredetűek is lehetnek. Az enterokromaffin sejtek mind biogén aminok (például szerotonin), mind peptidhormonok (például substance P) termelésére képesek. A carcinoid tumorok az emésztőrendszer enterokromaffin sejtjein kívül más neuroendokrin sejtekből is kiindulhatnak, például a gyomor enterokromaffinszerű (enterokromaffin-like, ECL) sejtjeiből és a bronchusokban jelen lévő endokrin sejtekből.

## Osztályozás

A carcinoid tumorok hagyományos osztályozása (2) a daganatok embrionális eredete és a szövettani, biokémiai és klinikai tünetek közötti összefüggéseken alapul (1. táblázat). Az előbélből származó carcinoidok közé tartozik a gyomor-, a duodenum- és a bronchuscarcinoid; ezek klinikailag atípusos carcinoid szindrómát (lásd később), Zollinger–Ellison-szindrómát vagy egyéb endokrin szindrómákat (például Cushing-szindróma) okozhatnak. A középbél eredetű carcinoid tumorok típusos carcinoid szindrómával járhatnak; ezek a daganatok a duodenumot követő vékonybélszakaszból, az appendixből és a vastagbél proximális részéből indulnak ki. Az utóbél eredetű carcinoid tumorok a vastagbél distális részére és a rectumra lokalizálódnak, és általában nem okoznak endokrin szindrómákat.

Az utóbbi években a neuroendokrin daganatok klinikopatológiai osztályozása (3) egyre szélesebb körben terjed, bár még nem vált általánosan elfogadottá. Az új osztályozás szerint a carcinoid tumor elnevezést csak szerotonintermelő középbél-carcinoidok esetén használják, míg a carcinoid tumorok többi típusát neuroendokrin tumornak nevezik (például a gyomor, a thymus, a vastagbél neuroendokrin tumorai). A hagyományos osztályozással szemben a klinikopatológiai osztályozás előnye, hogy a tumorok ki-

1. TÁBLÁZAT

<i>A carcinoid tumorok hagyományos osztályozása</i>			
	Előbél	Középbél	Utóbél
Hisztopatológia	argyrophil, CgA-pozitív, NSE-pozitív, Sph-pozitív	argentaaffin-pozitív, CgA-pozitív, NSE-pozitív, Sph-pozitív	argyrophil, SVP-2-pozitív, (CgA-pozitív), (NSE-pozitív), (Sph-pozitív)
Szekrúciós termék	CgA, 5-HTP, hisztamin, ACTH, GHRH, CGRP, AVP, szomatostatin, substance P, glukagon, gasztrin, GRP, neurotenzin, NKA	CgA, 5-HT, NKA, substance P, prostaglandin	CgA, PP, PYY, szomatostatin
Klinikai tünet	atípusos carcinoid szindróma, Zollinger–Ellison-szindróma, Cushing-szindróma, acromegalia	carcinoid szindróma	általában nincs
<i>ACTH: adrenocorticotrop hormon; AVP: arginin-vasopressin; CgA: kromogranin A; CGRP: calcitonin gene-related peptid; GHRH: növekedéshormon-fel szabadó hormon; GRP: gastrin releasing peptid; 5-HT: szerotonin; 5-HTP: 5-hidroxitriptofán; NKA: neurokinin; NSE: neuronspecifikus enoláz; PP: pancreaspeptid; PYY: peptid YY; Sph: synaptophysin; SVP-2: szinapszisvesicula-fehérje 2</i>			

indulási helyén kívül hisztopatológiai jellegzetességeiket is figyelembe veszi (2. táblázat). A jól differenciált endokrin daganatok általában kis méretűek, lassan növekednek, és a gyomor-bél rendszerben a mucosára és submucosára terjednek. A magas proliferációs indexű, invazív, metasztázist adó neuroendokrin tumorokat klinikopatológiai jellegzetességeik alapján a jól, illetve rosszul differenciált endokrin carcinomák közé sorolják.

## Etiológia

A carcinoid tumorok etiológiája és a háttérben álló molekuláris mechanizmusok ma még nagyrészt ismeretlenek. Többségük sporadikus, azonban ritkán örökletes endokrin szindróma – mint a multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa (MEN 1 szindróma) vagy az 1-es típusú neurofibromatosis (NF 1) – részjelensége is lehet. Klinikai megfigyelések szerint a MEN 1 szindrómához típusosan előbél eredetű carcinoid tumorok (thymus-, gyomor-, ritkábban bronchuscarcinoid) társulhatnak (4). MEN 1 szindrómához társuló carcinoid tumorok esetén jellegzetes nemi megoszlást figyeltek meg; a thymuscarcinoid főleg férfiaknál, míg a bronchuscarcinoid főleg nőknél fordul elő (5). MEN 1 szindrómában a gyomor hisztamintermelő, enterokromaffinszerű sejtjeiből származó carcinoid tumorok ritkán okoznak hormontúltermelésre visszavezethető endokrin tüneteket, többségüket hormonálisan nem funkcionáló daganatként ismerik fel (6). Újabb vizsgálatok szerint a *MEN1* génmutációknak a sporadikus előbél eredetű carcinoid tumorok kialakulásában is szerepe lehet; ezek mintegy egyharmadában szomatikus *MEN1* génmutációt mutattak ki (7). Egy másik örökletes tumorszindróma, az NF 1 jellegzetessége a duodenumban kialakuló carcinoid; a daganatokban immunhisztokémiai vizsgálattal gyakran mutatható ki szomatosztatin-termelés, mégis ritkán okoznak szomatosztatin-túltermelésre utaló klinikai tünetet (8).

Klinikai megfigyelések szerint a sporadikus gyomorcarcinoidok döntő többsége A típusú krónikus atrophias gastritissel és az esetek jelentős részében anaemia perniciosa társul (gyomorcarcinoid I-es típus). Kialakulásukat a ritka előfordulású örökletes MEN 1 szindrómában észlelhető gyomorcarcinoidhoz (gyomorcarcinoid II-es típus) hasonlóan a hypergastrinaemia okozta ECL-sejt-hyperplasiával, illetve a hyperplasiás ECL-sejtek tumoros átalakulásával hozták összefüggésbe. Az enterokromaffinszerű sejtek tumoros átalakulásának molekuláris mechanizmusa azonban még nem tisztázott. Az esetek mintegy 20%-ában a gyomor ECL-sejtjeiből kialakuló sporadikus carcinoid tumorok nem társulnak hypergastrinaemiával; klinikai megfigyelések szerint ezek a tumorok a hypergastrinaemiával társuló esetekhez képest kifejezettebben malignus természetűek és gyakran adnak metasztázist (gyomorcarcinoid III-as típusa).

A középbél-carcinoidok etiológiájáról még kevesebb

## 2. TÁBLÁZAT

*Az intestinalis endokrin daganatok klinikopatológiai osztályozása*

*Jól differenciált endokrin daganat*

*Benignus viselkedés:*

- hormontermelő vagy nem hormontermelő,
- mucosára és submucosára terjed, nincs érinvázio,
- <1 cm (vékonybél) vagy 2 cm (colon, rectum, appendix),
- szerotonintermelő daganat,
- enteroglukagontermelő daganat.

*Bizonytalan viselkedés:*

- hormontermelő vagy nem hormontermelő,
- mucosára és submucosára terjed, érinvázio,
- >1 cm (vékonybél) vagy 2 cm (colon, rectum, appendix),
- szerotonintermelő daganat,
- enteroglukagontermelő daganat.

*Jól differenciált endokrin carcinoma*

*Alacsony grádusú malignitás:* mély szöveti invázio vagy metasztázis

- szerotonintermelő carcinoma (carcinoid szindrómával vagy a nélkül)

*Rosszul differenciált endokrin carcinoma*

*Magas grádusú malignitás:* kis (közepes) sejtes carcinoma

az ismeretünk, a daganatok egy részében a 18-as kromoszómán vagy más kromoszómákon mutattak ki deletiót (9).

## Epidemiológia

Populációsintű vizsgálatok alapján a felismert carcinoid tumorok incidenciája 2/100 000 lakos (10), míg a carcinoid szindróma becsült incidenciája 0,5/100 000 lakos (11). Ötven év alatti nőknél többször fordul elő, amit az appendix carcinoidjának nagyobb gyakorisága magyaráz (10). Előfordulása a korrall növekszik. Fő kiindulási helye a gastrointestinalis rendszer (62–67%) és a tüdő (22–27%). Metasztatikus betegség az esetek 12–24%-ában alakul ki.

Statisztikai adatok szerint a carcinoid tumorok, különösen a gyomorból és vékonybélből kiinduló tumorok gyakorisága az utóbbi évtizedekben növekedett. Más epidemiológiai vizsgálat szerint a tüdő- és gyomorcarcinoidok aránya növekszik, míg az appendixcarcinoidoké csökken (12). Ma még nem tisztázott, hogy a felismert esetek növekvő számát a diagnosztikai módszerek fejlődése vagy más tényezők magyarázzák.

## Biokémiai sajátosságok

A carcinoid tumorokban képződő, legrégebb óta ismert biológiailag aktív hormon a szerotonin, amely a triptofán aminosavból képződik. A szerotonintermelő

képesség típusosan a középbél-carcinoidok sajátossága; metasztatizáló középbél-carcinoid tumoros betegek mintegy 76%-ánál fokozott szerotonintermelés és a szerotoninmetabolit 5-hidroxi-indolecetsav (5-HIAA) fokozott ürítése mutatható ki (13). A középbél-carcinoidokkal ellentétben előbél-carcinoidokban gyakran alacsony az l-aminosav-dekarboxiláz aktivitása, ezért ezek a carcinoid tumorok a nagy mennyiségben képződő 5-hidroxitriptofánból nem képeznek szerotonint (14). Előbél eredetű carcinoid tumoros betegek esetében a szerotoninképzés gyakori hiánya magyarázza, hogy ritkán alakul ki náluk típusos carcinoid szindróma, viszont a daganatok gyakori hisztaminintermelése atípusos carcinoid szindrómát okozhat.

Carcinoid tumorokban a szerotoninon kívül más biogén aminok, vazóaktív anyagok és biológiailag aktív peptidhormonok is képződnek, amelyeknek szerepük lehet a típusos vagy atípusos carcinoid szindróma és a

carcinoid tumorokhoz társuló egyéb endokrin szindrómák kialakulásában (3. táblázat). A hisztamin fokozott képződése elsősorban gyomor- és bronchuscarcinoidokra jellemző (15). Gyakori a katekolaminok fokozott termelése (16), ami nehezítheti a phaeochromocytomától való elkülönítést. A carcinoid szindrómában kialakuló vasodilatatio, hypotonia, tachycardia, diarrhoea és oedema kialakulásában a prosztaglandinok, illetve számos vazóaktív peptidhormon szerepe is felmerült. Előbél-carcinoid tumorokban, különösen

bronchuscarcinoidokban az adrenocorticotrop hormon (ACTH) vagy a corticotropin releasing hormon (CRH) termelése ectopiás Cushing-szindrómához vezethet (17). Ritkábban más peptidhormonok termelése vált ki ectopiás endokrin szindrómát.

A szöveti és szérumszintű CgA-t a carcinoid tumorok specifikus általános markerének tekintik.

A carcinoid tumorok leggyakoribb szekréción termékei közül napjainkban a kromogranin A-t (CgA) tartják klinikai diagnosztikai szempontból a legjelentősebbnek. A CgA a kromogranin-szekretogranin család tagja; a mellékvesevelőben, valamint a gastrointestinalis rendszer és a pancreas endokrin sejtjeiben képződik. Fiziológiai szerepe ma még kevésbé ismert; enzimikus hasításával egy aktív peptid, a pankreasztatin képződik. A szöveti és szérumszintű CgA vizsgálatára alkalmas új laboratóriumi módszerek kifejlesztése óta a szöveti és szérumszintű CgA-t a carcinoid tumorok specifikus általános markerének tekintik (18). Az 5-HIAA-vizsgálattal szemben előnye, hogy míg az 5-HIAA-vizsgálat a középbél, illetve ritkábban az előbél eredetű carcinoid daganatok biokémiai kimutatására alkalmas, a szérumszintű CgA-koncentráció az elő-, közép- és utóbél eredetű daganatokban szenvedőkénél egyaránt emelkedett.

## Klinikai tünetek

### Carcinoid szindróma

A carcinoid szindróma carcinoid tumoros betegekben kialakuló jellegzetes klinikai tünetegyüttes, amelynek fő komponensei a pirosas-lilás bőrpír (flush), a diarrhoea, a jobbszívfél-elégtelenség és az asthma bronchiale utánzó nehézlégzés. Kialakulása függ a daganat méretétől, lokalizációjától, valamint a daganatmetasztázisok jelenlététől. Vékonybél-carcinoidok esetén a májmetasztázisok jelenlétével mutat szoros kapcsolatot; kisméretű, lokalizált, májmetasztázis nélküli vékonybél-carcinoid esetben elvéve fordul elő, míg májmetasztázisok esetén a betegek 40–60%-ánál megfigyelhető (13). A májmetasztázisok és a carcinoid szindróma kialakulása közötti kapcsolat arra utal, hogy a carcinoid tumorok által termelt, biológiailag aktív anyagokat a máj hatásosan inaktiválja, míg májmetasztázisok esetén ezek az anyagok a májmetabolizmust megkerülve bejutnak a szisztémás keringésbe. A primer daganat lokalizációjától függően azonban májmetasztázis nélküli esetekben is kialakulhat carcinoid szindróma (például a bronchus- vagy a petefészek-carcinoidok által termelt anyagok közvetlenül a szisztémás keringésbe kerülnek és carcinoid szindrómát okozhatnak). Ezzel ellentétben rectumcarcinoid esetén nem fordul elő carcinoid szindróma.

### Kipirulás

A típusos kipirulás, a flush az arcon, a nyakon és a mellkas felső részén alakul ki, hirtelen kezdődik, és rövid ideig, általában 1–10 percig tart, melegségérzés és palpáció kísérheti. Leggyakrabban középbél-carcinoidos betegek fordulnak elő; az esetek 20–70%-ában a carcinoid tumor első tünete. Hosszabb idő óta fennálló betegség előrehaladott stádiumában a betegek arcán teleangiectasiák alakulhatnak ki. A típusos kipirulás patomechanizmusában korábban a szerotonin szerepe tűnt egyértelműnek, néhány újabb vizsgálat azonban

### 3. TÁBLÁZAT

#### A carcinoid tumorok hormontermelése

Típusos vagy atípusos carcinoid szindróma	Egyéb endokrin szindrómák
Szerotonin	Gasztrin (Zollinger–Ellison-szindróma)
Hisztamin	ACTH (Cushing-szindróma)
Katekolaminok	CRH (Cushing-szindróma)
Prostaglandinok	GHRH (acromegalia)
Kalcitonin	Inzulin (hypoglykaemia)
Kininek	
Motilin	
Substance P	
VIP	
CGRP	

ACTH: adrenocorticotrop hormon; CGRP: calcitonin gene-related peptid; CRH: corticotrop releasing hormon; GHRH: növekedéshormon-fel szabaddító hormon; VIP: vazóaktív intestinalis polipeptid

egyéb mediátoroknak, például a tachikinineknek is jelentőséget tulajdonít (19).

Gyomor- és bronchuscarcinoid tumoros betegeken a bőr kipirosodása gyakran atípusos formában jelentkezik. Malignus bronchuscarcinoid esetén néha órákig vagy napokig tart, az egész testre kiterjedhet, és arc-oedema, nyálmirigyduzzanat, könnyezés és hypotonia kíséri. Gyomorcarcinoid esetén a flush gyakran éles határú, élénk piros, foltos bőrpír formájában jelentkezik; a tüneteket gyakran étkezés provokálja. Az atípusos bőrpír kialakulásában a legtöbb adat a hisztamin szerepére utal (15).

Carcinoid szindrómában a kipirulás legtöbbször spontán, előre meg nem jósolható időben jelentkezik, azonban provokáló tényezők is ismertek (stressz, bizonyos ételek, például sajt, csokoládé, továbbá gyógyszerek, alkohol, infekció stb). A flush differenciáldiagnóza során a carcinoid szindrómán kívül számos egyéb okot is számításba kell venni. Ezek közül a posztmenopauzás hőhullám a leggyakoribb. A klinikai elkülönítésben komoly segítséget nyújthat az a klinikai megfigyelés, hogy carcinoid szindrómás betegeken a kipirulás során szinte soha nem fordul elő fokozott verejtékezés, míg egyéb eredet esetén a bőr pirossága legtöbbször fokozott verejtékezéssel társul.

A posztmenopauzás állapoton kívül medullaris pajzsmirigy-carcinoma, mastocytosis, hyperthyreosis, pheochromocytoma, diabetes mellitus (autonóm neuropathia, chlorpropamidkezelés), pánikbetegség, diencephalicus epilepszia, pszichiátriai betegségek, migrén, posturalis orthostaticus tachycardia szindróma, gyógyszerek (vancomycin, nikotinsav) lehetőségét kell számításba venni a bőr kipirulásának differenciáldiagnosztikájában.

### *Diarrhoea*

A carcinoid tumorokhoz társuló diarrhoea típusosan szekretoros, a hasmenés súlyosságát a koplalás nem befolyásolja. A gyakori és nagy mennyiségű székletürítés hasi görcsökkel járhat, a hasmenéshez gyakran folyadék-elektrolit zavar és malabszorpció tünetei társulnak. Carcinoid tumoros betegek esetében a szekretoros diarrhoea gyakorisága 30–80% (11, 13). Kialakulásában a szerotonin bélmotilitást és intestinalis folyadék- és elektrolitszokréciónak serkentő hatásának tulajdonítanak jelentőséget. A szerotonin szerepének megfelelően szerotoninantagonisták enyhíthetik a tüneteket (20). A szekretoros típusú diarrhoea differenciáldiagnóza során a carcinoid tumoron kívül WDHA szindróma (vizes hasmenés, hypokalaemia, achlorhydria; Verner–Morrison-szindróma), Zollinger–Ellison-szindróma, medullaris pajzsmirigy-carcinoma, a vastagbél villosus adenomája, illetve hashajtóabúzus lehetősége jöhet szóba.

### *Carcinoid tumorokhoz társuló szívbetegség*

A carcinoid tumorok a jobb szívfélben okoznak jellegzetes elváltozásokat; az endocardium plakkszerű megvastagodása, a jobb pitvarban, kamrában és a bil-

lentyűkön fibrosis, illetve következményes stenosis (pulmonalis billentyű) és regurgitáció (tricuspidalis billentyű) alakul ki. A hatásos gyógyszeres terápiás lehetőségek bevezetése előtt a carcinoid tumoros betegek halálát 40%-ban a társuló szívbetegség okozta (11). Napjainkban a carcinoid tumorokhoz társuló szívbetegség gyakorisága – valószínűleg a korai diagnózis és hatásos kezelés miatt – a korábbi 30–70%-ról 10–15%-ra csökkent (13, 21).

A carcinoid tumorokhoz legtöbbször azoknál a betegeknél társul szívbetegség, akiknek a carcinoid szindróma tünetei mellett májmetasztázisuk is van. Feltételezik, hogy a jobb szívfél elváltozását a daganat által termelt, fibrosist provokáló egy vagy több olyan anyag okozza, amely a tüdőben lebomlik, és ezért ritkán okoz bal-szívfél-betegséget. A szerotonin patogenetikai jelentőségére utal, hogy összefüggést mutattak ki a plazmaszerotonin-szint és a carcinoid tumorokhoz társuló szívbetegség előfordulása és súlyossága között, de egyéb hormonális mediátorok (például az IGF-I) szerepe sem zárható ki (21).

### *Asthma bronchiale*

Carcinoid szindrómás betegeken ritkán asthma bronchiale fordulhat elő. Ezt a daganat által termelt, bronchusszűkületet okozó anyagok (tachikinin, bradikinin) okozhatják.

### *A carcinoid szindróma egyéb tünetei*

Előrehaladott stádiumú carcinoid tumoros betegeken a carcinoid szindróma egyéb tünetei mellett pellagraszerű bőrtünetek, hyperkeratosis, bőrpigmentáció, myopathia és szexuális diszfunkció jelentkezhet (21). Az endocardiumon kívül egyéb szövetekben is kialakulhat fibrosis (hasüreg, retroperitoneum, erek, ízületek), amelyek esetenként súlyos komplikációkat okozhatnak (ileus, ureterszűkület, ischaemiás bélnekrosis, carcinoid arthropathia).

### **Carcinoid krízis**

Carcinoid szindrómás betegeken spontán vagy provokáló tényezők (például műtét, anesztézia, kemoterápia, infekciók, fizikai terhelés) hatására carcinoid krízis alakulhat ki. Súlyos és tartós bőrkipirulás, diarrhoea, nehézlégzés, hypotonia, tachycardia és láz jellemzi a kórállapotot, amelyekhez központi idegrendszeri tünetek is társulhatnak. Kezelés nélkül fatális kimenetelű lehet.

---

A carcinoid tumorokhoz legtöbbször azoknál a betegeknél társul szívbetegség, akiknek a carcinoid szindróma tünetei mellett májmetasztázisuk is van.

---

## Carcinoid tumorokhoz társuló egyéb endokrin szindrómák

Az előbél eredetű carcinoid tumorok, elsősorban a bronchus- és thymuscarcinoidok ectopiás ACTH- vagy CRH-termelésük révén Cushing-szindrómát okozhatnak. Ritkábban egyéb endokrin szindrómák is kialakulhatnak (3. táblázat).

## Carcinoid tumorokhoz társuló egyéb tünetek

A hormontúltermeléssel nem járó carcinoid tumorok klinikai prezentációs tünetei különbözőek lehetnek. A bronchuscarcinoidot gyakran szűrési célú mellkasröntgenvizsgálattal kimutatott pulmonalis folyamat kivizsgálásakor ismerik fel. A vékonybél-carcinoid aspecifikus hasi tüneteket, bélobstrukciót vagy ritkábban vérzést okozhat, a rectumcarcinoid leggyakoribb prezentációs tünete a vérzés vagy obstrukció.

## Diagnózis

A carcinoid tumorok diagnózisa klinikai, biokémiai, lokalizációs és hisztopatológiai vizsgálatokon alapul. Az esetek egy részében a klinikai gyanút a carcinoid tumorokhoz társuló jellegzetes tünetek vetik fel (például carcinoid szindróma). Más esetekben a betegek akár tünetmentesek is lehetnek, és a műtéti vagy biopsziás minta hisztopatológiai vizsgálata derít fényt a diagnózisra.

A napjainkban rendelkezésre álló korszerű diagnosztikai eszközök ellenére a carcinoid tumor bizonyítása és lokalizálása néhány esetben komoly diagnosztikai kihívást jelent. A primer daganat kimutatása még bizonyított carcinoid metasztázisok esetén is komoly nehézségeket okozhat; klinikai vizsgálatokkal a metasztatizáló carcinoid tumorok 10%-ában ismeretlen marad a primer daganat lokalizációja.

Lehetséges, hogy a jövőben új vizsgálati módszerek, például molekuláris genetikai tesztek segíthetik ezeknek a problémáknak a megoldását. Ígéretesnek tűnik például az a megfigyelés, hogy metasztatizáló bronchuscarcinoid tumorok 80%-ában „thyroid transcription factor-1” expresszió mutatható ki, míg középbél és utóbél eredetű carcinoid tumorok nem expresszálják ezt a faktort (22). Metasztatizáló carcinoid tumoros betegek esetében a „thyroid transcription factor-1” expressziója vizsgálatának klinikai jelentősége lehet a primer tumor lokalizálásában.

## Biokémiai vizsgálatok

Típusos carcinoid szindrómában szenvedő betegek esetében napjainkban is a legelterjedtebben használt laboratóriumi diagnosztikai vizsgálat az 5-HIAA mennyiségének meghatározása a 24 órán át gyűjtött vizeletben. A tünetek ideje alatt gyűjtött 24 órás vizeletben az 5-HIAA mennyisége rendszerint több mint kétszeresen meghaladja a normális érték felső határát (normális érték: <8 mg/24 óra). Bizonyos ételek (banán, kivi, ananász,ogyoró, kávé, csokoládé) és gyógyszerek (acetaminophen, fluorouracil, guaifenesin, koffein, naproxen, reserpin) hatására a vizelet 5-HIAA-mennyisége mérsékelten növekszik, míg más gyógyszerek (aszpirin, heparin, L-dopa, phenotiazinok). Bizonytalan eredmény esetén, vagy ha a klinikai gyanú ellenére ismételt normális a vizelet 5-HIAA-mennyisége, a vizelet- vagy thrombocytaszerotoninkoncentráció meghatározása vagy a szérumban bizonyos peptidhormonok (például substance P) vizsgálata nyújthat segítséget, de ezek a vizsgálatok ritkábban állnak rendelkezésre (13, 23). Előbél eredetű carcinoid tumoros betegeknél a vizelet-5-HIAA mennyiségének növekedése a középbél-carcinoidos esetekhez képest lényegesen ritkább, bár az esetek egy részében a tumorszövet alacsony l-aminosav-dekarboxiláz-aktivitása ellenére a normálist mérsékelten meghaladó értékek fordulhatnak elő. Ez azzal magyarázható, hogy az előbél-carcinoidokban nagy mennyiségben képződő 5-hidroxitriptofán a bélben vagy egyéb szövetekben szerotoninná alakul át, ami 5-HIAA formájában ürül ki a szervezetből (21). Az előbél-carcinoidok az 5-hidroxitriptofánon kívül gyakran nagy mennyiségben termelnek hisztamint. Utóbél-carcinoidos betegeknél a vizelet-5-HIAA ürítése rendszerint normális.

Napjainkban a carcinoid tumorok biokémiai diagnózisára egyre elterjedtebbé vált a szérumban CgA-koncentrációjának meghatározása. Számos vizsgálat alapján érzékenysége felülmúlja a vizelet-5-HIAA-vizsgálat érzékenységét, különösen előbél és utóbél eredetű carcinoid tumorokban, amelyek csak ritkán okoznak fokozott 5-HIAA-ürítést. Egyes vizsgálatok szerint carcinoid tumoros betegeknél a szérumban CgA-koncentráció növekedésének mértéke a tumoros folyamat kiterjedtségét is jelezheti (13). Ugyanakkor a szérumban CgA-koncentrációjának értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a carcinoid tumorokon kívül egyéb neuroendokrin daganatok, illetve phaeochromocytoma esetén is magas szérumban CgA-koncentráció mérhető. Ezért carcinoid tumoros betegeknél a szérumban CgA-vizsgálatot gyakran a vizelet-5-HIAA-vizsgálattal együtt alkalmazzák (13). Fontosnak tűnik, hogy egyes neuroendokrin daganatokban a CgA-t hasító enzim hiánya miatt a CgA-ból nem képződik pankreasztatin, ezért a szérumban pankreasztatin kimutatásán alapuló vizsgálatok érzékenysége kisebb lehet (24, 25). A carcinoid tumorok diagnózisára a többi újabb marker, például a szérumban neuronspecifikus enoláz (NSE) vagy a tumorbeli M2-piruvát-kináz izoenzim (TM2-PK) diagnosztikus értéke is alulmarad a szérumban CgA-vizsgálat értékéhez képest (26, 27).

A vizelet-5-HIAA- és szérumban CgA-vizsgálatot a carcinoid tumorok biokémiai igazolásán kívül a kórelfolyás követésére is alkalmazzák.

A vizelet-5-HIAA- és szérumban CgA-vizsgálatot a carcinoid tumorok biokémiai igazolásán kívül a kórelfolyás követésére is alkalmazzák.

## Lokalizációs vizsgálatok

A carcinoid tumorok lokalizálására és a daganatmetasztázisok detektálására radiológiai (ultrahangvizsgálat, bárium-kontrasztanyagot röntgenvizsgálat, CT, MRI, angiográfia), endoszkópia és endoszkópos ultrahangvizsgálatok, valamint specifikus radionuklid-szcintigráfias eljárások állnak rendelkezésre. A CT- és MR-módszerek napjainkban is zajló folyamatos továbbfejlesztése révén a két módszer érzékenysége között valószínűleg nincs lényeges különbség, bár a primer tumor vagy a metastázisok lokalizációjától függően a két módszer közül az egyik vagy a másik hatékonyabb diagnosztikai eszköz lehet. Gyakorlott vizsgáló esetén az endoszkópos ultrahang valószínűleg továbbra is a legérzékenyebb módszer marad a pancreas neuroendokrin daganatainak detektálására; további előnye, hogy a vizsgálat során biopsziás mintavétel is lehetséges. Az endoszkópos ultrahangot a gyomor- és rectumcarcinoidok kiterjedésének és inváziójának megítélésére is alkalmazzák. A bronchuscarcinoid lokalizálásában a CT- és MR-vizsgálaton kívül a bronchoszkópia is segítséget nyújthat.

A carcinoid tumorok lokalizálására a specifikus radionuklid-szcintigráfias vizsgálatok közül a *szomatostatinreceptor-szcintigráfias vizsgálat* a legelterjedtebb. Hozzáférhetősége óta a carcinoid tumorok lokalizálása lényegesen javult. A módszer lényege, hogy az izotóppal jelölt szomatostatinanalóg octreotid a carcinoid tumorok mintegy 80%-ában jelen lévő, 2-es típusú szomatostatinreceptorokhoz kötődik, így a carcinoid tumorok az izotóppakkumuláció alapján lokalizálhatók. Metasztázáló carcinoid tumorok esetén napjainkban a szomatostatinreceptor-szcintigráfias módszert tartják a legérzékenyebbnek (21). A módszert korábbi lokalizációs eljárásokkal is összehasonlították; egy közelmúltban végzett vizsgálatban a carcinoidtumor-metasztázisok kimutatására a szomatostatinreceptor-szcintigráfia (<sup>111</sup>In-pentetreotid) érzékenysége 67% és a *123-metajódbenzilguanidin (MIBG) szcintigráfia* érzékenysége 50% volt (28). Egy másik vizsgálatban a szomatostatinreceptor-szcintigráfiával pozitívnak bizonyult esetek mindössze 43%-át sikerült *L-3-123-jód[alfa]metiltirozinnal (IMT) szcintigráfiával* kimutatni (29). A szomatostatinreceptor-szcintigráfia a carcinoid tumorok esetén gyakori csontmetasztázisok detektálására is alkalmas.

A pozitronemissziós tomográfia (PET) diagnosztikai értékéről carcinoid tumoros betegek esetében még kevés adat áll rendelkezésre, de ezek alapján diagnosztikai értéke megközelíthető, sőt, felülmúlhatja a szomatostatinreceptor-szcintigráfia diagnosztikai értékét (30). Carcinoid tumorok esetén a PET-vizsgálathoz speciális jelölőanyagot alkalmaznak (például jelölt szerotoninprekurzor 5-HTP, vagy jelölt L-DOPA). A carcinoid tumorok alacsony proliferációs aktivitása miatt a fluorodezoxi-glükózzal végzett PET (<sup>18</sup>FDG-PET) kevésbé érzékeny (21).

## Kezelés

### Sebészi kezelés

Carcinoid tumoros betegek esetében teljes gyógyulás csak a daganat sebészi eltávolításától várható, ezért a műtéti kezelés lehetőségét elsőként választandó kezelésként kell számításba venni. Bár a betegek jelentős részében az előrehaladott stádium és a távoli metastázisok miatt sebészi módszerekkel nem érhető el teljes gyógyulás, a daganattömeg megkisebbitése, az izolált metastázisok sebészi eltávolítása vagy a daganat okozta szövődmények (például bélelzáródás, vérzés) sebészi elhárítása lényegesen enyhítheti a klinikai tüneteket, javíthatja a betegek életminőségét és a túlélést. A jelenlegi terápiás stratégia előrehaladott stádiumú carcinoid tumoros betegek esetében is számításba veszi a sebészi lehetőségek teljes körét. A sebészi módszerek újabban intervenció radiológiai módszerekkel is bővültek; ezeket elsősorban májmetasztázisok kezelésére alkalmazzák (arteria hepatica embolizációja, kemoembolizáció, rádiófrekvenciás tumorablatio stb.). Carcinoid tumoros, májmetasztázisos betegeken a májtranszplantációval szerzett tapasztalatok általában a daganatok viszonylag gyors kiújulását mutatták (31).

A carcinoid tumorok leggyakoribb előfordulási helye az appendix; appendectomiát követően elvégzett szövettani vizsgálat az esetek 0,3–0,9%-ában mutat ki carcinoid tumort. Ilyen esetekben a betegek posztoperatív ellátását a daganat mérete, elhelyezkedése és a szövettani lelet (mitotikus index, invázió) határozza meg. Az appendixben distalisán elhelyezkedő, 1 cm-nél kisebb, szövettani vizsgálattal alacsony mitotikus indexű és invázió jeleit nem mutató carcinoid esetén posztoperatív kezelést általában nem tartanak indokoltnak. Bár a jobb oldali hemicolectomia indikációjával kapcsolatban nem alakult ki teljesen egységes álláspont, az elfogadott indikációk közé tartozik a 2 cm-nél nagyobb méret, a magas grádusú malignitásra utaló szövettani lelet (a magas mitotikus indexet is beleértve), a mesoappendix-invázió, az appendix proximalis részén elhelyezkedő és a műtéti anyag szélét involváló carcinoid, valamint az adenocarcinoid (32).

### Szomatostatinanalógok

A carcinoid szindrómás betegek számára a jelenlegi leghatásosabb gyógyszeres kezelési lehetőség a szomatostatinanalóg-kezelés. Az octreotid standard dózisa 100–200 µg naponta három alkalommal subcutan alkalmazva, de esetenként ennél nagyobb adagokra is szükség lehet. A tartós hatású octreotidkészítmény (Sandostatin LAR) havonta egyszeri alkalmazással (10, 20 vagy 30 mg) a subcutan octreotidéhoz hason-

---

A szomatostatinreceptor-szcintigráfias vizsgálat hozzáférhetősége óta a carcinoid tumorok lokalizálása lényegesen javult.

---

ló, hosszú távú hatást biztosít. Egy másik szomatostatinanalóg, a lanreotid mikrokapszulázott (lanreotid PR, adagja 7-14 naponta 30 mg) és autogél formátumban (lanreotid autogél, adagja 28 naponta 60, 90 vagy 120 mg) alkalmazható. Új szomatostatinanalógok is kifejlesztés alatt állnak; ezek egy része az

octreotidhoz képest eltérő szomatostatinreceptor-altípusokhoz kötődik.

Carcinoid szindrómás betegek 60-70%-ában a szomatostatinanalóg-kezelés megszünteti a klinikai tüneteket és csökkenti a magas vizelet-5-HIAA- és szérum-CgA-szinteket (21, 33). A klinikai tünetekre és a biokémiai eltérésekre kifejtett kedvező hatásokon kívül a szomatostatinanalógoknak közvetlen tumorgátló hatásuk is van, a betegek mintegy 50%-ánál akár több éven keresztül stabilizálják a carcinoid tumorok növekedését, gátolják a progressziót, illetve az esetek 5-10%-ában daganatregressziót váltanak ki (34).

A tartós hatású szomatostatinanalóg készítmények a kényelmes adagolási mód és a tartós terápiás hatás révén jelentősen javítják a carcinoid szindrómás betegek életminőségét. Teljes hatásuk kialakulásáig azonban több napra van szükség, ezért carcinoid krízis kezelésére vagy ennek veszélye esetén a megelőzésre (például carcinoid szindrómás betegek műtétje vagy kemoterápiás kezelése előtt) rövid hatású octreotid adása szükséges. Carcinoid krízis kezelésére 50–100 µg/óra dózisban octreotid iv. infúzió ajánlott (21).

A szomatostatinanalóg-kezelés legfontosabb mellékhatásai a rendszerint átmeneti hasmenés és hasi görcsök, valamint az epeköképződés (az utóbbi rendszerint tünetmentes).

## Interferon

Carcinoid szindróma kezelésére az interferon-alfa-kezelést önmagában vagy szomatostatinanalóggal kombinálva alkalmazzák. A klinikai tünetekre, biokémiai eltérésekre, illetve a daganatnövekedésre kifejtett hatásokat tekintve általában a szomatostatinanalóg-kezeléssel megegyező eredményeket értek el (35). Hátrányt jelentenek azonban a komolyabb és gyakoribb mellékhatások (láz, gyengeség, anorexia, depresszió, anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, autoimmun reakciók), ezért az interferon-alfa a szomatostatinanalóg-kezeléshez képest háttérbe szorult. Disszeminált középbél-carcinoidos betegeken végzett randomizált vizsgálat szerint az octreotid-kezelés kiegészítése interferon-alfával az önmagában alkalmazott octreotidterápiához képest mérsékelheti a daganatnövekedést, de nem javítja a betegek túlélését (36).

## Kemoterápia

A különböző kemoterápiás kezelési sémák nem túl kedvező eredményei miatt carcinoid tumoros betegeken általában csak progresszív, metasztatizáló esetekben alkalmaznak kemoterápiát. Az endokrin pancreastumorok esetén alkalmazott streptozocin- és 5-fluorouracil-kemoterápián kívül más kemoterápiás sémákat is kipróbáltak, például a kombinált etoposid- és cisplatin- (37) vagy dacarbazin-, 5-fluorouracil- és epirubicinkezelést (38). Előrehaladott stádiumú neuroendokrin tumoros betegek esetében a filgrastimmal kombinált, nagy adagú paclitaxelkezelés komoly hematológiai mellékhatásairól és igen szerény tumorgátló hatásáról számoltak be (39).

## Izotópkezelés

Azoknál a carcinoid szindrómás betegeknél, akiknél az MIBG-szcintigráfia pozitív, <sup>131</sup>I-MIBG-kezelés végezhető. A vizsgálatok eredményei szerint a <sup>131</sup>I-MIBG-kezelés metasztatizáló carcinoid tumoros betegek 30-40%-ánál enyhíti a klinikai tüneteket és a betegek 7-10%-ának esetében eredményez biokémiai javulást (40). A <sup>131</sup>I-MIBG-kezelést újabban izotóppal nem jelölt MIBG-előkezelés után végzik (41).

Az utóbbi években izotóppal jelölt szomatostatinanalógok terápiás alkalmazásáról is beszámoltak. Metasztatizáló neuroendokrin tumoros betegeken (<sup>90</sup>Y-DOTA)-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotid (<sup>90</sup>Y-DOTA-TOC)-kezeléssel figyelmet érdemlő tumorgátló hatást (a betegek 2%-ánál teljes, 22%-ánál részleges és 12%-ánál kisfokú daganatregresszió, míg 49%-uknál stabil, progressziómentes állapot), túlélést (kétéves átlagos túlélés 76%) és tüneti javulást (a betegek 83%-ánál) figyeltek meg (42). A betegek a kezelést jól tolerálták, mellékhatás viszonylag ritkán fordult elő (a betegek 5%-ánál III. fokú pancytopenia, 29%-ánál az izotópinjekció beadását követő hányás). Az izotóppal jelölt szomatostatinanalógok terápiás hatásának felmérésére jelenleg is több II. fázisú vizsgálat van folyamatban. A kezeléssel összefüggő, egyik fő probléma a nephrotoxicus hatás, ami az izotóppal jelölt peptid renalis reabszorpciójával hozható összefüggésbe (a nephrotoxicus hatás csökkentésére aminosavinfúziót alkalmaznak).

## Egyéb kezelés

Külső sugárkezelés csont- vagy agyi metasztázisok esetén jön szóba. A carcinoid szindróma tüneteinek enyhítésére szerotoninantagonisták, H<sub>1</sub> és H<sub>2</sub> hisztaminreceptor-blokkolók, a társuló szívbetegség kezelésére angiotenzinkonvertáz-gátlók, a bronchospasmus kezelésére bronchodilatátorok alkalmazhatók. Carcinoid szindrómás betegeknél a pellagra megelőzésére, illetve kezelésére niacin adása javasolt.

A carcinoid szindrómás betegek számára a jelenlegi leghatásosabb gyógyszeres kezelési lehetőség a szomatostatinanalóg-kezelés.

## Prognózis

Nagy esetszámú, régebbi felmérések szerint carcinoid tumoros betegek körében az öt éves átlagos túlélés körülbelül 50% volt (43). A prognózist lényegesen befolyásolta a primer daganat lokalizációja és a folyamat kiterjedtsége. Appendix- és rectumcarcinoid esetén az öt éves túlélést kedvezőbbnek (86% és 72%), míg vékonybél-, gyomor- és vastagbél-carcinoid esetén lényegesen rosszabbnak találták (55%, 49% és 42%) (44). A felmérések szerint a regionális metasztázisok nem befolyásolták lényegesen, de a távoli metasztázisok jelentősen csökkentették az öt éves túlélést. Rossz prog-

nosztikai jelnek találták a nagyon magas szérumszintet, valamint a hisztológiai vizsgálat során a magas proliferációs indexet (Ki67). Carcinoid tumoros betegeken nem carcinoid tumorok viszonylag gyakori előfordulását is megfigyelték.

Újabb epidemiológiai vizsgálatok szerint a carcinoid tumorok prognózisa a szomatostatinanalogok terápia alkalmazása óta lényegesen javult (10). További hosszútávú megfigyelések szükségesek annak tisztázására, hogy a carcinoid tumoros betegek kezelésére kifejlesztett, újabb terápiás lehetőségek mennyire javítják a mortalitási adatokat amellet, hogy a betegek életminőségét bizonyítottan jobbá teszik.

## IRODALOM

1. Pearse AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series, and the embryonic physiologic and pathologic implications of this concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303-13.
2. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963;1:238-9.
3. Solcia E, Rindi G, Paolotti D, et al. Clinico-pathological profile as a basis for classification of the endocrine tumors of the gastroentero-pancreatic tract. *Ann Oncol* 1999;10(Suppl 2):S1-S7.
4. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998;129:484-94.
5. Teh BT, Zedenius J, Kyrola S, et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 1998;228:99-105.
6. Benya RV, Merz DC, Hijazi YJ, et al. Fine needle aspiration cytology of submucosal nodules in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Gastroenterol* 1993;88:258-65.
7. Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, et al. Identification of MEN-1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet* 1997;6:2285-90.
8. Tanaka S, Yamasaki S, Matsushita H, et al. Duodenal somatostatinoma: a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor size and metastasis. *Pathol Int* 2000;50:146-52.
9. Lollgen RM, Hessman O, Szabo E, et al. Chromosome 18 deletion are common events in small intestine midgut carcinoid tumors. *Int J Cancer* 2001;92:812-5.
10. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001;12:1295-300.
11. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, et al. Malignant carcinoid tumors: an analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987;206:215-24.
12. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-29.
13. Tiensuu Janson E, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors: an analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997;8:685-90.
14. Sandler M, Scheuer PJ, Watt PJ. 5-hydroxytryptophan-secreting bronchial carcinoid tumour. *Lancet* 1961;2:1067-9.
15. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, et al. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995;90:338-52.
16. Kema IP, deVries GE, Sloof MJH, et al. Serotonin, catecholamines, histamine, and their metabolites in urine, platelets, and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. *Clin Chem* 1994;40:86-95.
17. Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;24:585-603.
18. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, et al. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol* 1995;144:49-59.
19. Norheim I, Theodorsson-Norheim E, Brodin E, et al. Tachykinins in carcinoid tumors: use as a tumor marker and possible role in carcinoid flush. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:605-12.
20. Jensen RT. Overview of chronic diarrhea caused by functional neuroendocrine neoplasms. *Semin Gastrointest Dis* 1999;10:156-65.
21. Öberg K. Carcinoid tumors, carcinoid syndrome, and related disorders. In: Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky (eds.). *Williams Textbook of Endocrinology*. Tenth edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2002. p. 1957-76.
22. Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, et al. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated endocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol* 2001;25:815-9.
23. DeVries EGE, Kema IP, Sloof MJH, et al. Recent developments in diagnosis and treatment of metastatic carcinoid tumors. *J Endocrinol* 1993;28:87-96.
24. Öberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Current Opinion Oncol* 2002;14:38-45.
25. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:55-8.
26. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *Adv Exp Med Biol* 1998;78:1102-8.
27. Pezzilli R, Migliori M, Morselli-Labate AM, et al. Diagnostic value of tumor M2-pyruvate kinase in neuroendocrine tumors. A comparative study with chromogranin A. *Anticancer Res* 2003;23:2969-72.
28. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodo-benzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:895-902.
29. Jager PL, Meijer WG, Kema IP, et al. L-3-[<sup>123</sup>I]iodo-[alpha]-methylthiopyrosine scintigraphy in carcinoid tumors: correlation with biochemical activity and comparison with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe]-octreotide imaging. *J Nucl Med* 2000;41:1793-800.
30. Orlefors H, Sundin A, Ahlström H, et al. Positron emission tomography with 5-hydroxy-tryptophan in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 1998;16:2534-41.
31. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Transplantation* 1998;66:1307.
32. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumor of the appendix. *Br J Surg* 2003;90:1317-22.
33. Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 1991;12:450-82.
34. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumor activity of

- somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Canc* 2001;37:1014-9.
35. Moertel CS, Rubin J, Kvols LK. Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocytin A interferon. *J Clin Oncol* 1989;7:865-70.
  36. Kolby L, Persson G, Franzen S, et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003;90:687-93.
  37. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinoma with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;66:227-31.
  38. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio AM, et al. A phase II trial of doxorubicin, fluorouracil, and epirubicin in patients with neuroendocrine tumours: a study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) group. *Ann Oncol* 1995;6:77-86.
  39. Ansell SM, Pitot HC, Burch PA, et al. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;91:1543-8.
  40. Taal BH, Hoefnagel CA, Valdés Olmos RA, et al. Palliative effect of meta-iodobenzyl-guanidine in metastatic carcinoid tumors. *J Clin Oncol* 1996;14:1829-38.
  41. Taal BC, Hoefnagel CA, Boot H, et al. Improved effect of <sup>131</sup>I-MIBG treatment by pre-dosing with non-radiolabelled MIBG in carcinoid patients, and studies in xenografted mice. *Ann Oncol* 2000;11:1437-43.
  42. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. The clinical value of [<sup>90</sup>Y-DOTA]-D-Phe<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotide (<sup>90</sup>Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumors: a clinical phase 1 study. *Ann Oncol* 2001;12:941-5.
  43. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997;79:813-29.
  44. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Alim Pharmacol Ther* 1999;13:271-87.



## ÁTADTÁK AZ ARANYHARANG DÍJAKAT

„Minden ember valami nagy, nagy titok.  
És a legegyszerűbb is megfejthetetlen.  
Emberésszel elérhetetlen.”  
Móricz Zsigmond

Kárászy Szilvia díjalapító a Vakok és Gyengénlátók Országos Szövetségével és a Retina Magyarország Egyesülettel közösen 2004-ben először hirdette meg országosan is pályázatát az Aranyharang díj elnyeréséért. A díjra olyan vak és gyengénlátó gyerekek és felnőttek jelentkezését várták, akik valamilyen kiemelkedő teljesítményt nyújtottak.

A nyertesek díjazására Kárászy Szilvia zongoraművésznő hagyományos Karácsonyi harangjáték koncertjének keretében került sor, december 18-án, szombaton a Magyar Tudományos Akadémia dísztermében. A díjátadás fővédnöke dr. Göncz Kinga esélyegyenlőségért felelős tárca nélküli miniszter volt.

A szakmai tagok és a támogató nagyvállalat, a Novartis mellett olyan közismert emberek is értékelték a pályaműveket, mint Bárdos András, Jordán Tamás és Zorán.

Gyermek díjazottak:

*Geszti Eszter*, kimagasló zenei (furulya) teljesítményéért és *Lengyel Zsófi*, kimagasló sportteljesítményéért.

Felnőtt díjazottak:

*Legeza Ilona*, a Hangoskönyvtár csaknem teljes állományáról megírt könyvismertetőért, weboldalak szerkesztéséért, amelyeket határainkon túl élő magyar látássérültek is használnak, valamint *Parti Boglárka*, aki sorstársainak és azok családtagjainak segít elfogadni a betegséget és megtanulni a betegséggel együtt élni.

Nívódíjat kapott: *Érdi Tamás* zongoraművész.

Különdíjban részesült: *Matics Ádám*, kimagasló sporteredményeiért és szavalóképességéért.

A díj hozzájárulhat, hogy a hasonló problémákkal küzdők higgyenek a teljes értékű életben, abban, hogy teljes értékű emberként élhetnek a társadalomban, és maradandót, különlegeset nyújthatnak, ami kivívja a többi ember figyelmét és tiszteletét.